

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 février 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/12253 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : C07F 9/50,
15/00, B01J 31/24, C07B 53/00 // C07M 7:00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/02550

(22) Date de dépôt international : 3 août 2001 (03.08.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0010269 3 août 2000 (03.08.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : PPG-
SIPSY [FR/FR]; Z.I. La Croix-Cadeau, B.P. 79, F-49240
Avrille Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BUL-
LIARD, Michel [FR/FR]; 87, rue Quinconce, F-49100
Angers (FR). LABOUE, Blandine [FR/FR]; Basclot,
F-49440 Angrie (FR). ROUSSIASSE, Sonia [FR/FR];
Chemin de la Petite Armoire, F-49000 Ecouflant (FR).

(74) Mandataires : BREESE, Pierre etc.; Breese-Majerowicz,
3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF CHIRAL DIPHOSPHINES AS OPTICALLY ACTIVE LIGANDS

(54) Titre : UTILISATION DE DIPHOSPHINES CHIRALES COMME LIGANDS OPTIQUEMENT ACTIFS

(57) Abstract: The invention concerns the use of chiral diphosphines as optically active ligands for preparing diphosphino-metal complexes. The invention also concerns diphosphino-metal complexes comprising a chiral diphosphine as ligands and asymmetrical catalysis methods using said complexes. More particularly, the invention concerns the use of said diphosphino-metal complexes in asymmetrical hydrogenation or isomerization processes for the synthesis of organic products with desired chirality.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation de diphosphines chirales comme ligands optiquement actifs pour la préparation de complexes diphosphino-métalliques. L'invention se rapporte aussi aux complexes diphosphino-métalliques comprenant une diphosphine chirale comme ligand et les procédés de catalyse asymétriques mettant en oeuvre ces complexes. L'invention envisage plus particulièrement l'utilisation de ces complexes diphosphino-métalliques dans des procédés d'hydrogénation ou d'isomérisation asymétrique pour la synthèse de produits organiques à chiralité voulue.

WO 02/12253 A1

UTILISATION DE DIPHOSPHINES CHIRALES COMME LIGANDS OPTIQUEMENT ACTIFS

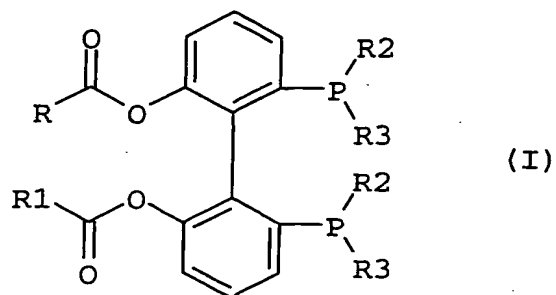
5

La présente invention a pour objet l'utilisation de diphosphines chirales comme ligands optiquement actifs pour la préparation de complexes diphosphino-métalliques. L'invention se rapporte aussi aux complexes diphosphino-métalliques comprenant une disphosphine chirale comme ligand et les procédés de catalyse asymétriques mettant en œuvre ces complexes. L'invention envisage plus particulièrement l'utilisation de ces complexes diphosphino-métalliques dans des procédés d'hydrogénation ou d'isomérisation asymétrique pour la synthèse de produits organiques à chiralité voulue.

On connaît dans l'art antérieur, différents ligands utilisés pour la synthèse de complexes diphosphino-métalliques, ayant des propriétés catalytiques en hydrogénation assymétrique. On peut citer par exemple le composé BINAP décrit par la société Takasago dans les demandes de brevet européen No. 444 930, No. 295 109, le composé MeOBIPHEP décrit par la société Hoffmann-La-Roche dans les demandes de brevet européen No. 398132 et PCT No. WO93/15090.

La demanderesse a maintenant conçu de nouveaux complexes diphosphino-métalliques comprenant une disphosphine chirale comme ligand optiquement actif tout particulièrement utiles pour la synthèse de produits organiques à chiralité voulue avec des rendements et une énantiosélectivité très élevés.

L'invention a donc pour objet l'utilisation d'une diphosphine chirale (R) ou (S) de formule (I) :



dans laquelle :

R et R1, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle en C₁₋₁₀ saturé ou non, un groupement cycloalkyle en C₃₋₉ saturé ou non, un groupement aryle en C₅₋₁₀, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C₁₋₅, un amino tel que NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, un sulfino, un sulfonyle, avec R₄ représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si,

ou encore R et R1, ensemble, représentent un groupement alkyle substitué en C₂₋₆ saturé ou non, un groupement cycloalkyle en C₃₋₉ saturé ou non, un groupement aryle en C₅₋₁₀, lesdits groupements cycloalkyle ou aryle étant éventuellement substitués par un alkyle en C₁₋₅, un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C₁₋₅, un amino tel que NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, un sulfino, un sulfonyle, avec R₄ représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si ;

R2 et R3, identiques ou différents, représentent un groupement cycloalkyle en C₃₋₈ saturé ou

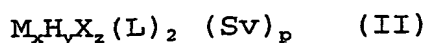
non, un aryle en C_{6-10} , lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C_{1-5} , un amino tel que NH_2 , NHR_4 , $N(R_4)_2$, un sulfino, un sulfonyle, avec R_4 représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements cycloalkyle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si,

ou encore, R_2 et R_3 forment ensemble un groupement carbocycle en C_{4-8} saturé ou non, un groupement aryle en C_{6-10} , lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C_{1-5} , un amino tel que NH_2 , NHR_4 , $N(R_4)_2$, un sulfino, un sulfonyle, avec R_4 représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements carbocycle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si ;

comme ligand optiquement actif pour la préparation d'un complexe diphosphino-métallique.

Les diphosphines chirales de formule (I) peuvent être utilisées selon l'invention pour la préparation de plusieurs types de complexes diphosphino-métalliques.

Un premier groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (II) suivante :



dans laquelle,

M représente un métal tel que le ruthénium, le rhodium ou l'irridium ;

X représente un halogène tel que le chlore, le brome, le fluor ou l'iode ;

Sv représente une amine tertiaire, une cétone, un éther ;

L représente une diphosphine chirale (R) ou (S), de formule (I) ci-dessus ;

5 y est un nombre entier, égale à 0 ou 1 ;
x est un nombre entier, égale à 1 ou 2 ;
z est un nombre entier, égale à 1 ou 4 ;
p est un nombre entier, égale à 0 ou 1 .

10 Parmi les complexes diphosphino-métalliques de formule (II), l'invention envisage plus particulièrement les complexes de formules (IIA) et (IIB).

Les complexes de formule (IIA) sont ceux où $y=0$ et alors $x=2$, $z=4$ et $p=1$, ces complexes répondent à la formule (IIA) suivante :

15 $M_2X_4L_2$ (Sv) (IIA)

dans laquelle M, X, L et Sv ont la même signification que dans la formule (II).

A titre d'exemples de complexes de formule (IIA), on peut citer :

20 - $Ru_4Cl_2[(R) \text{ ou } (S) CH_3COO-Binap]_2 \cdot N(Et)_3$,
aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino)(R) ou (S)-6,6'-diacétoxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triéthylamine,

25 - $Ru_4Cl_2((Me)_2CHCOO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$, aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino)(R) ou (S)-6,6'-diisobutanoyloxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triéthylamine,

30 - $Ru_4Cl_2((CH_3)_3CCOO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$, aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino)(R) ou (S)-6,6'-ditriméthylacétoxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triéthylamine,

- $Ru_4Cl_2((Me)_2CHCH_2COO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$,

- $Ru_4Cl_2(CH_3COO-Binap)_2 \cdot CO(Me)_2$,

- $Ru_4Br_2(CH_3COO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$,

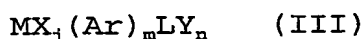
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCOO-Binap})_2 \cdot \text{N}(\text{Et})_3$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO-Binap})_2 \cdot \text{N}(\text{Et})_3$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{N}(\text{Et})_3$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{CH}_3\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_4\text{H}_9\text{OCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$.

Les composés de formule (IIB) sont ceux où $y=1$ alors $x=1$, $z=1$ et $p=0$, ces complexes répondent à la formule (IIB) suivante :



dans laquelle M, X et L ont la même signification que dans la formule (II) et H représente un atome d'hydrogène.

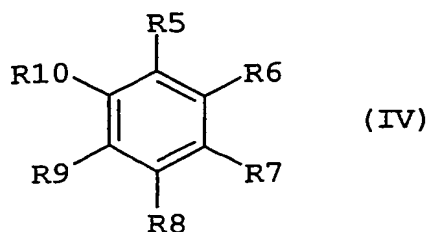
Un deuxième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (III) suivante :



dans laquelle,

M, X, L ont la même signification que dans la formule (II) ;

Ar représente une oléfine telle que l'éthylène, le 1,3-butadiène, le cyclohexadiène, le norbonadiène, le cycloocta-1,5-diène, un pi-allyle, un nitrile tel que l'acetonitrile, un arène de formule (IV) :



où R5, R6, R7, R8, R9 et R10, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁₋₅, un groupement isoalkyle, un groupement tertioalkyle, un groupement alkoxy, lesdits groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes comme O, N et Si ;

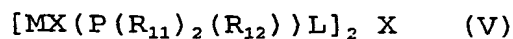
Y représente un anion, tel que ClO₄⁻, BF₄⁻, PF₆⁻ ;

j est un nombre entier égale à 0 ou 1 ;

m est un nombre entier égale à 1, 2 ou 4 ;

n est un nombre entier égale à 1 ou 2.

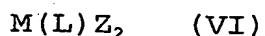
Un troisième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (V) suivante :



dans laquelle

M, X et L ont les mêmes définitions que dans la formule (II), et R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un phényle ou un phényle substitué par un alkyle, un alkoxy ou un dialkylamino.

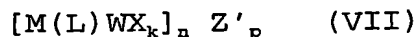
Un quatrième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (VI) suivante :



dans laquelle,

M et L ont la même signification que dans la formule (II) et Z représente un groupement acétate de formule R₁₃COO⁻, diacétate de formule ⁻OOCR₁₃COO⁻, un aminoacetate de formule R₁₃CH(NH₂)COO⁻, où R₁₃ représente un alkyle en C₁₋₄, un halogénoalkyle en C₁₋₄, un phényle substitué ou non.

Un cinquième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (VII) suivante :



dans laquelle :

M, L et X ont la même signification que dans la formule (II) ;

W représente du zinc, de l'aluminium, du titane ou de l'étain ;

Z' représente :

- soit un groupement acétate de formule $R_{14}COO^-$ où R_{14} représente un alkyle en C_{1-4} , un halogénoalkyle C_{1-4} , un phenyle substitué ou non, et dans ce cas $n=1$ et $p=2$, et lorsque W est Zn alors $k=2$, lorsque W est Al alors $k=3$, et lorsque W est Ti ou Sn alors $k=4$,

- soit une amine tertiaire, comme la triéthylamine, et dans ce cas $n=2$ et $p=1$, et lorsque W est Zn alors $k=4$, lorsque W est Al alors $k=5$ et lorsque W est Ti ou Sn alors $k=6$.

Un sixième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (VIII) suivante :

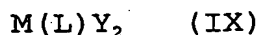


dans laquelle H représente un atome d'hydrogène, M et L ont la même signification que dans la formule (II) ;

Y représente un anion, tel que ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- .

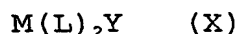
Un septième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales

de formule (I) selon l'invention répond à la formule (IX) suivante :



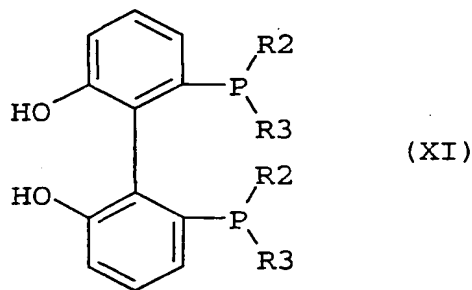
dans laquelle M et L ont la même signification que dans la formule (II) et Y représente un anion, tel que ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- .

Un huitième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (X) suivante :



dans laquelle M et L ont la même signification que dans la formule (II) et Y représente un anion, tel que ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- .

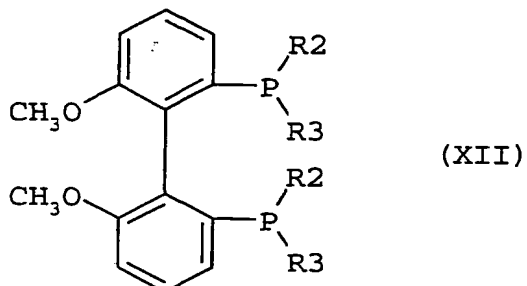
Les diphosphines chirales (R) ou (S) de formule (I) peuvent être préparées par des procédés bien connus de l'homme du métier à partir de composés de formule (XI) :



dans laquelle, R2 et R3 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Ces procédés consiste à mettre en présence un composé de formule (XI) et un composé dérivé d'un halogénure d'acide de formule $RCOX$ ou R_1COX , où R et R1 ont la même signification que dans la formule (I) et X ayant la même signification que dans la formule (II).

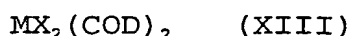
Le composé de formule (XI) est préparé, selon le procédé décrit dans la demande de brevet PCT No. WO9315090, à partir du composé de formule (XII) :



dans laquelle, R2 et R3 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

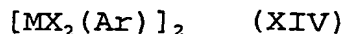
Les complexes de formules (II), (III) et (V) peuvent être préparés par analogie selon des méthodes décrites dans l'art antérieur.

En effet, selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen No. 174 057, les complexes de formules (II) peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XIII) :



dans laquelle M, X ont les mêmes significations que dans la formule (II) et COD représente le cyclooctadiène.

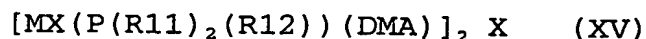
De même, selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen No. 366 390, les complexes de formules (III) peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XIV) :



dans laquelle M, X et Ar ont les mêmes significations que dans la formule (III).

Enfin, selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen No. 470 756, les composés de formules

(V) peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XV) :



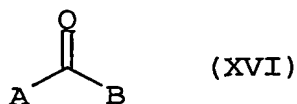
dans laquelle M, X, R₁₁ et R₁₂ ont les mêmes définitions que dans la formule (V) et DMA représente le diméthylacetamide.

Les complexes de formules (VI), (VII), (VIII), (IX) et (X) peuvent être également préparés par analogie selon des méthodes décrites dans l'art antérieur.

En effet, les complexes de formules (VI) et (VII) peuvent être obtenus à partir des composés de formules (IIA) par analogie des procédés décrits dans les demandes de brevet européen No. 245 960 et No. 271 310. Les complexes de formules (VIII), (IX) et (X) peuvent être obtenus à partir des composés de formules (IIB) par analogie des procédés décrits dans les demandes de brevet européen No. 256 634, No. 245 959 et No. 271 310.

La présente invention concerne également les complexes diphosphino-métalliques de formules (II), (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) et (X), ainsi que leur utilisation comme catalyseur dans des procédés de catalyse asymétrique. Ainsi, l'invention envisage plus particulièrement leur utilisation dans des procédés d'hydrogénation asymétrique ou d'isomérisation asymétrique.

L'invention concerne tout spécialement leur utilisation dans un procédé d'hydrogénation asymétrique de composés insaturés porteurs de groupements fonctionnels de formule (XVI) suivante :



dans laquelle :

5 A et B, sont différents et choisis parmi un
groupement alkyle en C₁₋₅, un groupement aryle, un
groupement hydroxycarbonyle en C₁₋₇, un groupement
alkoxycarbonyle en C₁₋₇, un groupement aryloxycarbonyle en
C₁₋₁₀, un groupement halogenoalkyle en C₁₋₇, un groupement
hétéroaryle, un groupement cycloalkyle saturé ou non,
10 Lesdits groupements Alkyle, aryle, cycloalkyle comprenant
éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi
un halogène comme le chlore, le fluor, le brome, un groupe
-NO₂, un alkyl en C₁₋₅, un alkoxy en C₁₋₅, un cycloalkyle
en C₁₋₇ fusionné ou non, un groupe aryle, fusionné ou non,
15 éventuellement substitué par un halogène, un alkyl en C₁₋₅,
un alkoxy en C₁₋₅, lesdits groupements alkyle, cycloalkyl,
aryl comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes
tels que O, N ou Si,

Ou encore A et B forment ensemble un groupement
20 alkyle substitué en C₂₋₆, un groupement cycloalkyle en C₃₋₉,
saturé ou non, un groupement aryle en C₅₋₁₀, lesdits
groupements étant éventuellement substitués par un alkyle
en C₁₋₅, un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C₁₋₅, un amino
tel que NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, un sulfino, un sulfonyle, où R₄
25 représente un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle,
lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprenant
éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N,
S, Si ;

Q représente un oxygène, un groupe -NR₁₆,
30 -NOR₁₆ ou -C(R₁₆)₂, où R₁₆ est choisi parmi un alkyl en

C₁₋₅, un groupement aryl, un groupement hétéroaryle substitué par un alkyle en C₁₋₄.

Parmi les composés de formules (XVI), on peut citer à titre d'exemples non limitatifs, les composés suivants : les dérivés d'ene-acide ou ester, les dérivés d'ene-alcool ou ether, les dérivés d'ene-amide, les dérivés d'ene-amine, les dérivés de bêta-cetoacide ou ester, les dérivés de gamma-cetoacide ou ester, les dérivés de bêta, gamma-dicetoacide ou ester, les dérivés d'alpha-amido-bêta-cetoacide ou ester, les dérivés d'halogeno-cetone, les dérivés d'hydroxy ou alkoxy-cetone, les dérivés d'imine.

Un procédé d'hydrogénation asymétrique préféré selon l'invention comprend le traitement d'un composé de formule (XVI), dans un solvant approprié, en présence d'un complexe catalytique de formules (II), (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) ou (X), en tant que catalyseur, dans les conditions opératoires préférentiellement les suivantes :

- Une température comprise entre 0 et +150 °C.
- Une pression d'hydrogène entre 1 et 20 bars ou entre 1 et 100 bars.
- Une quantité de catalyseur par rapport à la quantité de substrat comprise entre 1/50000 et 1/10, de préférence comprise 10/10000 et 1/10, tout préférentiellement 10/100 et 1/10.

La durée d'hydrogénation sera en général supérieure ou égale à 1 heure. En fonction du substrat et du catalyseur, elle pourra, par exemple, être comprise entre 1 heure et 70 heures.

Tout solvant peut être utilisé, isolé ou en mélange, pour autant qu'il puisse dissoudre le substrat et n'affecte pas la réaction. Parmi les solvants susceptibles d'être utilisés dans le procédé ci-dessus, on peut citer

l'eau, un hydrocarbure comme l'hexane, l'heptane, l'octane, le nonane, le décane, le benzène, le toluène et le xylène, un ether comme le tetrahydrofurane, le tetrahydropyrane, le dioxane, le dimethoxyethane, le diisopropyl éther et le diéthylène glycol dimethyl éther, un ester comme un formate ou un acétate d'alkyle comme le formate d'éthyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et le propionate d'éthyle, une cétone comme l'acétone, le diéthylcétone, le diisopropylcétone, le methylisobutylcétone, le methylethylcétone et l'acetylacétone, un alcool comme le methanol, l'éthanol, le n-propanol et l'iso-propanol, un nitrile comme l'acétonitrile, un halogénure d'alkyle comme le dichlorométhane, le chloroforme et le 1,2-dichloroethane, une amine comme la diméthylamine, la triéthylamine, le diisobutylamine, la triéthylamine, la N-methylpipéridine, l'ethyldiisopropylamine, la N-methylcyclohexylamine et la pyridine, un acide organique comme l'acide acétique, l'acide propionique et l'acide formique, un amide comme la diméthylformamide et la N-méthylformamide.

Lors de la mise en œuvre de la réaction, on recommande d'utiliser le substrat à une concentration, dans le solvant de 0,1 à 2 moles/litre.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent donnés à titre non limitatif.

I - Préparation des ligands.

Exemple 1 : Préparation du ligand(R)-HOBIPHEP :
(R)-6,6'-Dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

On applique le procédé décrit dans la demande de brevet PCT No. WO9315090.

Le composé (R)-HOBIPHEP est obtenu avec un rendement quantitatif.

Exemple 2 : Préparation du ligand(R)-
5 CH₃COOBIPHEP (Abrégé A) : (R)-6,6'-acetoxybiphenyl-2,2'-
diyl bis(diphenylphosphine).

Sous azote, dans un ballon tetracol de 250 ml, mettre en suspension le (R)-HOBIPHEP (5,65 g ; $1,01 \cdot 10^{-2}$ mol) dans 100ml de DMF. Additionner à 20/24°C du K₂CO₃ (7 g).
10 Après 10 mn d'agitation, introduire lentement au goutte à goutte, le chlorure d'acétyle (1,7 g ; $2,14 \cdot 10^{-2}$ mol). On maintient à une température de 24/25 °C pendant 48 heures.

On concentre le milieu réactionnel. Le résidu est repris avec une solution de 220 ml d'acétate d'éthyle et de 50 ml d'eau.
15

Après décantation, on lave la phase organique avec une solution de chlorure de sodium (3 fois 30 ml). La phase organique est séchée, filtrée puis concentrée sous vide.

20 On obtient 4,5 g de produit sous forme de cristaux marrons clairs.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne. Eluant : CH₂Cl₂/ Hexane (1/2)

On obtient 3,35 g de produit sous forme de cristaux blancs.
25

Rdt: 59 % en produit purifié.

$[\alpha]_D^{23}$: + 52,4 °

Spectre RMN ¹H : 7,4-7,05 ppm (m, 26H, H arom.);
1,7 ppm (s, 6H, CH₃CO).

30 Spectre RMN ¹³C : 168,9 (CO) ; 122,8-148,9 (C arom.) ; 20,5 (C méthyle).

Exemple 3 : Préparation du ligand(R)-
(CH₃)₂CHCOOBIPHEP (Abrégé B) : (R)-6,6'-isobutanoyloxy
biphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Dans un ballon tetracol de 250 ml, sous
agitation, on met en suspension le (R)-HOBIPHEP (4 g ;
7,21.10⁻³ mol) dans 72 ml du THF. On refroidit le milieu à
-20°C et on additionne du NaH (0,61 g ; 0,025 mol). Le
milieu est laissé sous agitation, à -20°C, pendant 1 heure.
On refroidit le milieu à -30°C, pour additionner goutte à
goutte, le chlorure de l'isobutyrique acide à 98 % (1,6 ml
; 0,025 mol). On laisse le milieu remonter à la température
ambiante soit 20 °C (au bout d'1 heure). Le milieu est
hydrolysé avec 50 ml d'eau. La réaction est exothermique.
On extrait avec 40 ml d'acétate d'éthyle. La phase
organique est lavée à l'eau (20 ml) puis avec une solution
aqueuse de chlorure de sodium (2 fois 20 ml). La phase
organique est séchée, filtrée puis concentrée sous vide.

On obtient 5,6 g de produit sous forme d'une
gomme marron.

Le produit est purifié par chromatographie sur
colonne. Eluant : CH₂Cl₂/ Hexane (1/2)

On obtient 2,36 g de produit sous forme de
cristaux blancs.

Rdt: 31,4 % en produit purifié.

[α]_D²³ : + 49,6 °

Spectre RMN ¹H : 7,2-7,55 ppm (m, 26H, H arom.);
2,2-2,35 ppm (m, 2H, -CH-), 0,8-1,05 ppm (m, 12H, (CH₃)₂-).

Spectre RMN ¹³C : 175 (CO) ; 123-149 (C arom.) ;
34 (CH-) ; 19 (C méthyle).

Exemple 4 : Préparation du ligand(R)-
(CH₃)₃CCOOBIPHEP (Abrégé C) : (R)-6,6'-
tertiobutanoyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Selon le même procédé que l'exemple 2.

Rdt: 58 %.

Spectre RMN ^1H : 7,05-7,4 ppm (m, 26H, H arom.);
0,8 ppm (m, 18H, $(\text{CH}_3)_2$).

Spectre RMN ^{13}C : 176 (CO) ; 122,8-149 (C arom.) ; 39,5 (C) ; 28 (C méthyle).

Exemple 5 : Préparation du ligand(R)-
(CH_3)₂CHCH₂COOBIPHEP (Abrégé D) : (R)-6,6'-
isovaleroyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Selon le mode opératoire de l'exemple 3.

Le milieu réactionnel est laissé 24 heures à 20°C, avant l'hydrolyse.

On obtient 5,1 g de produit sous forme d'huile.

Après purification par chromatographie sur colonne. Eluant : CH_2Cl_2 / Hexane (1/2)

On obtient 1,7 g de produit sous forme de cristaux blancs.

Rdt: 37 % en produit purifié.

Spectre RMN ^1H : 7,2-7,55 ppm (m, 26H, H arom.);
1,85-2,05 ppm (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}-$), 0,95 ppm (d, 12H, $(\text{CH}_3)_2-$).

Spectre RMN ^{13}C : 171 (CO) ; 123-149,4 (C arom.) ; 43,1 (CH-) ; 25,6 (CH_2) ; 22,7 (C méthyle).

Exemple 6 : Préparation du ligand(R)-
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOBIPHEP}$ (Abrégé E): (R)-6,6'-benzoyloxybiphenyl-2,2'-
diyl bis(diphenylphosphine).

Dans un tét racol de 500 ml, sous azote, mettre NaH (2,6 g ; 0,108 mol) dans du THF (64 ml).

Additionner à 20 °C, le (R)-HOBIPHEP (0,0257 mol) en solution dans du DMF (64 ml) pendant 45 mn. Laisser sous agitation à 20 °C pendant 1 heure. Refroidir le milieu à -40°C. Introduire le chlorure de benzoyle (8,18 ml source

Fluka) au goutte à goutte pendant 20 mn. Maintenir le milieu à -40/45 °C pendant 45 mn.

Additionner une solution à 10 % d'acide chlorhydrique (75 ml).

5 Laisser remonter la température à 0°C durant l'introduction.

10 L'hydrolyse terminée, ramener à la température ambiante. Extraire le milieu avec de l'acetate d'éthyle (50 ml et 40 ml). Laver la phase organique à l'eau (2 fois 20 ml). La phase organique est séchée, filtrée puis concentrée sous vide.

On obtient le produit attendu sous forme d'huile marron.

15 Après purification par chromatographie sur colonne. Eluant : Hexane puis Toluène.

On obtient le produit sous forme de cristaux blancs.

Rdt: 55,2 % en produit purifié.

Spectre RMN ¹H : 7-7,55 ppm (m, H arom.)

20 Spectre RMN ¹³C : 164 (CO) ; 123-149 (C arom.).

Exemple 7 : Préparation du ligand(R)-
C₆H₁₁COOBIPHEP (Abrégé 7) : (R)-6,6'-
Cyclohexanoyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

25 Selon le même procédé que celui de l'exemple 6, sans purification par chromatographie sur colonne.

On obtient le produit sous forme de cristaux blancs.

Rdt: 52,5 % en produit.

30 Spectre RMN ¹H : 7,15-7,5 ppm (m, 26H, H arom.); 1,9 ppm (m, 2H, -CH-), 1-1,6 ppm (m, 20H, -(CH₂)-).

Spectre RMN ¹³C : 172 (CO) ; 123-149,5 (C arom.) ; 43(CH-) ; 26 et 28 ppm (CH₂).

Exemple 8 : Préparation du ligand(R)-
(C₄H₃O)COOBIPHEP (Abrégé G) : (R)-6,6'-2-
Furanoyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Selon le même procédé que celui de l'exemple 6,
avec purification par chromatographie sur colonne. Eluant
CH₂CL₂.

On obtient le produit sous forme de cristaux
blancs ou jaunes pâles.

Rdt: 84,2 % en produit purifié.

Spectre RMN ¹H : 7,6-6,35 ppm (m, H arom.+ H
furyl).

Spectre RMN ¹³C : 156 (CO) ; 110-149 (C arom.).

Exemple 9 : Préparation du ligand(R)-
CH₃OCH₂COOBIPHEP (Abrégé H) : (R)-6,6'-
Methoxyacetyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Selon le même procédé que celui de l'exemple 6
sans purification par chromatographie sur colonne.

On obtient le produit sous forme de cristaux
blancs ou jaunes pâles.

Rdt: 34,8 % en produit.

Spectre RMN ¹H : 7,4-7,08 ppm (m, 26H, H arom.);
3,6 ppm (s, 4H, -OCH₂O-), 3,25 ppm (s, 6H, CH₃O-).

Spectre RMN ¹³C : 169 (CO) ; 123-149 (C arom.) ;
69 (CH₂O-) ; 60 (C méthoxy).

II - Préparation de catalyseurs.

N° exp.	Formule R=R1	Abrégé	Nom
10	CH ₃ CO ₂	(R)-cA1	(R)-AcetyloxyBIPHEPRuBr ₂ .acétone
11	CH ₃ CO ₂	(R)-cA	(R)-AcetyloxyBIPHEPRu(OAc) ₂
12	(CH ₃) ₂ CHCO ₂	(R)-cB	(R)-Iso-propanoyloxyBIPHEPRu(OAc) ₂
13	(CH ₃) ₂ CHCO ₂	(R)-cB	(R)-Iso-propanoyloxyBIPHEPRuBr ₂

14	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$	(R)-cC	Tertio-butanoyloxyBIPHEPRuBr ₂
15	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2$	(R)-cD	Iso-valeroyloxyBIPHEPRuBr ₂
16	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2$	(R)-cE	BenzoyloxyBIPHEPRuBr ₂
17	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CO}_2$	(R)-cF	CyclohexanoyloxyBIPHEPRuBr ₂
18	$\text{C}_4\text{H}_3\text{OCO}_2$	(R)-cG	2-FuranoyloxyBIPHEPRuBr ₂
19	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}_2$	(R)-cH	MethoxyacetyloxyBIPHEPRuBr ₂

Exemple 10 : Préparation du catalyseur : Le complexe $[\text{RuBr}_2(\text{R})-\text{CH}_3\text{COOBIPHEP}]_2.\text{acetone}$.

5 Dans une bombe à hydrogénation, introduire le ligand (R)- $\text{CH}_3\text{COOBIPHEP}$ (20,8 mg ; 0,032 mol) et du 1,5-bis methylallylcyclooctadiène ruthénium (8,4 mg ; 0.026 mol) dans 1,5 ml d'acétone. On additionne ensuite, via une seringue, de l'acide bromhydrique en solution dans du
10 méthanol (0,128 ml d'une solution 0,5 M). On laisse 15 mn à 20 °C, sous agitation.

On obtient une solution catalytique du complexe $[\text{RuBr}_2(\text{R}-\text{CH}_3\text{COOBIPHEP})]_2.\text{acetone}$.

15 Exemple 11 : Préparation du catalyseur : Le complexe $\text{Ru}(\text{R})-\text{CH}_3\text{COOBIPHEP}(\text{OAc})_2$.

Dans un tétracol de 100 ml, sous azote, introduire le ligand (R)- $\text{CH}_3\text{COOBIPHEP}$ (8 g) dans du toluène (50 ml).

20 Additionner l'acetate de sodium (4,48 g), le ruthénium cyclooctadiène dichlorure (CODRuCl_2) (3,85 g).

Additionner rapidement l'acide acétique (15,5 g). On chauffe au reflux (93°C) pendant 22 heures.

25 Refroidir à 65°C. Distiller sous vide, l'azéotrope acide acétique/toluène. Recharger en toluène (40 ml) pour entraîner l'acide acétique jusqu'à un volume résiduel de 20 ml.

Refroidir à 50°C et introduire de l'acétone (112 ml). Laisser refroidir à 20°C et agiter pendant 1 heure.

Filtrer et concentrer le filtrat. Le résidu est repris avec du toluène puis concentrer (2 fois 20 ml).

A 70 °C, additionner goutte à goutte au concentrat, sous agitation, de l'heptane (52 ml) (durée de l'addition 52 min.).

Laisser refroidir à 20 °C.

Filtrer et rincer avec de l'heptane (2 fois 20 ml). Sécher sous cloche.

On obtient des cristaux vert-foncé.

Rdt: 30,2 %.

Analyse élémentaire : 58,6 % C ; 4,6 % H.

Exemple 12 : Préparation du catalyseur : Le complexe $\text{Ru(R)}-(\text{CH}_3)_2\text{CHCOOBIPHEP}(\text{OAc})_2$.

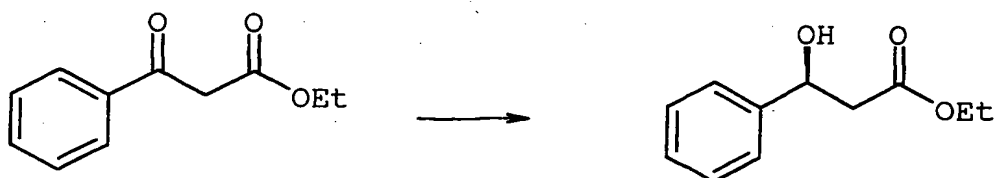
Selon le même procédé que celui de l'exemple 11. On obtient des cristaux vert-foncé.

Rdt: 83 %.

Les exemples 13 à 19 suivent le même procédé que celui de l'exemple 10.

III - Application en hydrogénation asymétrique.

Exemple 20 : Hydrogénation asymétrique de l'éthylbenzoylacétate. Ligand du catalyseur : A.



A la solution catalytique de l'exemple 10, on additionne du benzoylacetate d'ethyle (0,5 g ; 0,0026 mol) et 5 ml d'ethanol. On met sous une pression de 20 bars d'hydrogene. Le milieu est chauffé à 50°C et laissé 22 heures sous agitation.

On concentre le milieu.

On obtient 0,54 g de produit sous forme d'un liquide brun.

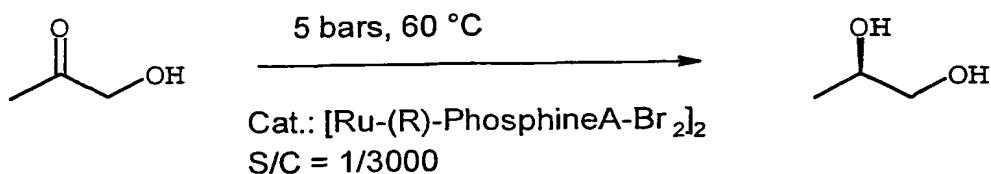
Rdt : Pureté chimique : 82 %

e.e. : 97,8 %

Exemples 21 à 23 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 20 avec les ligands B, C ou D.

Ex.	L*ligand	Catal.	Cond. Op.	Rdt	e.e
21	B	[RuL*Br ₂]	S/C = 100		95,7
22	D	[RuL*Br ₂]	idem		95,8
23	C	[RuL*Br ₂]	idem		96,2

Exemple 24 : Hydrogénation asymétrique du composé hydroxyacetone. Ligand A.



On effectue le même procédé que celui de l'exemple 20 en tenant compte de la pression d'hydrogene, de la température et du rapport substrat/catalyseur (S/C) indiqué dans la réaction.

On obtient le produit attendu sous forme d'un liquide brun.

Rdt : Pureté chimique : 72,7 %

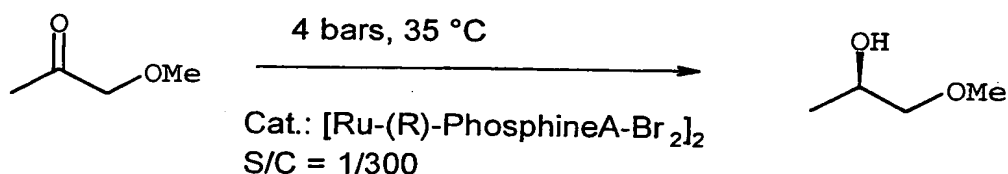
e.e. : 96,1 %

Exemples 25 à 33 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 24 avec les ligands B, C, D, E, F, G ou H . Catalyseur [RuL*Br₂].

Ex.	L*ligand	S/C	Rdt	e.e
25	B	1/3000	Quantitatif	95,7
26	D	1/3000	idem	95,8
27	C	1/3000	idem	96,2
28	A	1/1000	idem	95,5
29	C	1/1000	idem	96,1
30	E	1/1000	idem	96,6
31	F	1/1000	idem	96,5
32	G	1/1000	idem	95,5
33	H	1/1000	idem	96,6

5

Exemple 34 : Hydrogénation asymétrique du composé hydroxyacetone.



On effectue le même procédé que celui de l'exemple 20 en tenant compte de la pression d'hydrogène, de la température et du rapport substrat/catalyseur (S/C) indiqué dans la réaction.

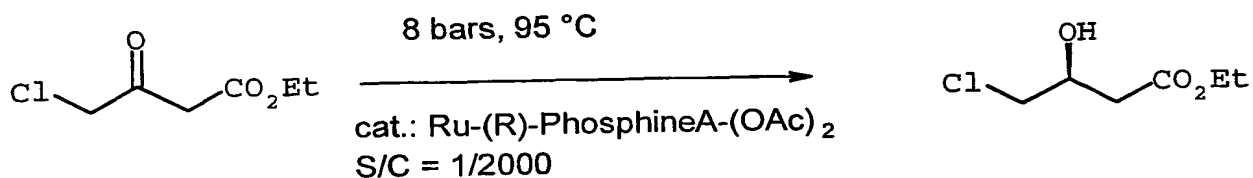
On obtient le produit attendu sous forme d'un liquide brun.

Rdt : 80-95 % e.e. : 97 %

Exemples 35 à 39 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 34 avec les ligands B, C , D, E, F, G ou H . Catalyseur [RuL*Br₂].

Ex.	L*ligand	Rdt	e.e
35	C	80-95%	97,2
36	E	idem	97,6
37	F	idem	97,2
38	G	idem	97,9
39	H	idem	97,5

Exemple 40 : Hydrogénation asymétrique du composé 4-chloroacétoacétate.



5

On effectue le même procédé que celui de l'exemple 20 en tenant compte de la pression d'hydrogène, de la température et du rapport substrat/catalyseur (S/C) indiqué dans la réaction.

10

On obtient le produit attendu sous forme d'une huile.

Rdt : Quantitatif Pureté chimique : 52 %
e.e. : 94 %.

15

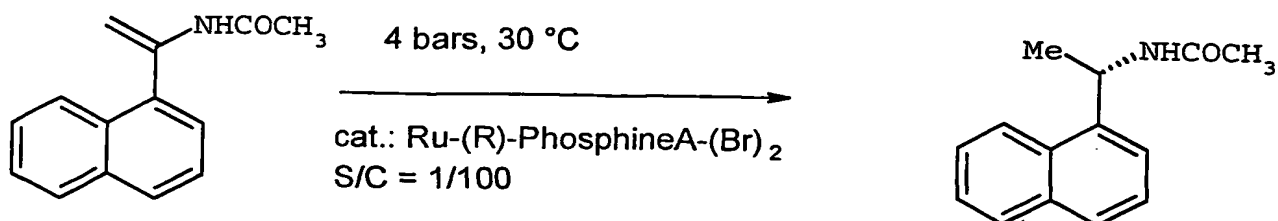
Exemples 41 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 40 avec le ligand B. Catalyseur [RuL*Br₂].

Ex.	L*ligand	Catal.	S/C	Rdt	e.e
41*	B	[RuL*Br ₂]	1/4000	Quantitatif	98,4

* : condition de température : 75°C

20

Exemple 42 : Hydrogénation asymétrique du composé Acetamide, N-[1-(2-naphthalenyl)ethenyl]. Ligand A.



On effectue le même procédé que celui de l'exemple 20 en tenant compte de la pression d'hydrogène, de la température et du rapport substrat/catalyseur (S/C) indiqué dans la réaction.

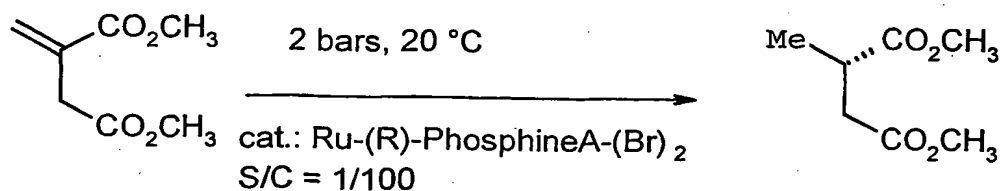
On obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange.

Rdt : 80-90 e.e. : 85,8 %.

Exemples 43 à 47 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 42 avec les ligands B, C, E, F et G. Catalyseur [RuL*Br₂].

Ex.	L*ligand	Rdt	e.e
43	B	80-90 %	87,5 %
44	C	idem	91,2 %
45	E	idem	90,8 %
46	F	idem	88,7 %
47	G	idem	89,7 %

Exemple 48 : Hydrogénation asymétrique du composé Itaconate de diméthyl. Ligand A.



On effectue le même procédé que celui de l'exemple 20 en tenant compte de la pression d'hydrogène, de la température et du rapport substrat/catalyseur (S/C) indiqué dans la réaction.

5 On obtient le produit attendu sous forme d'un liquide brun.

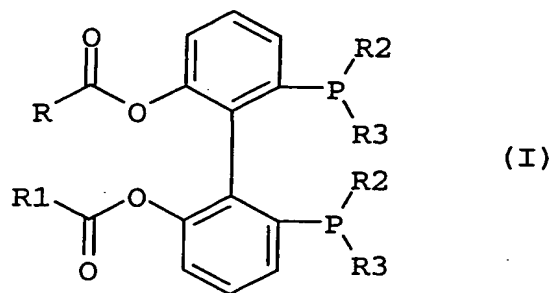
Rdt : 80-90 % e.e. : 97,4 %.

10 Exemples 49 à 53 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 48 avec les ligands C, E, F, G et H. Catalyseur [RuL*Br₂].

Ex.	L*ligand	Rdt	e.e
49	C	80-90 %	97,6 %
50	E	idem	96,4 %
51	F	idem	97,7 %
52	G	idem	93,2 %
53	H	idem	97,3 %

REVENDICATIONS

1) Utilisation d'une diphosphine chirale (R) ou (S) de formule (I) :



dans laquelle :

R et R1, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle en C₁₋₁₀ saturé ou non, un groupement cycloalkyle en C₃₋₉ saturé ou non, un groupement aryle en C₅₋₁₀, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C₁₋₅, un amino tel que NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, un sulfino, un sulfonyle, avec R₄ représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si,

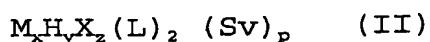
ou encore R et R1, ensemble, représentent un groupement alkyle substitué en C₁₋₁₀ saturé ou non, un groupement cycloalkyle en C₃₋₉ saturé ou non, un groupement aryle en C₅₋₁₀, lesdits groupements cycloalkyle et aryle étant éventuellement substitués par un alkyle en C₁₋₅, un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C₁₋₅, un amino tel que NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, un sulfino, un sulfonyle, avec R₄ représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si ;

R2 et R3, identiques ou différents, représentent un groupement cycloalkyle en C₃₋₈ saturé ou non, un aryle en C₆₋₁₀, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C₁₋₅, un amino tel que NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, un sulfino, un sulfonyle, avec R₄ représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements cycloalkyle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si,

ou encore, R2 et R3 forment ensemble un groupement carbocycle en C₄₋₈ saturé ou non, un groupement aryle en C₆₋₁₀, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C₁₋₅, un amino tel que NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, un sulfino, un sulfonyle, avec R₄ représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements carbocycle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si ;

comme ligand optiquement actif pour la préparation d'un complexe diphosphino-métallique.

2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (II) suivante :



dans laquelle,

M représente un métal tel que le ruthénium, le rhodium ou l'irridium ;

X représente un halogène tel que le chlore, le brome, le fluor ou l'iode ;

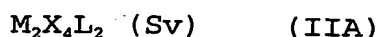
Sv représente une amine tertiaire, une cétone, un éther ;

L représente une diphosphine chirale (R) ou (S), de formule (I) définie dans la revendication 1 ;

y est un nombre entier, égale à 0 ou 1 ;
 x est un nombre entier, égale à 1 ou 2 ;
 z est un nombre entier, égale à 1 ou 4 ;
 p est un nombre entier, égale à 0 ou 1 .

5

3) Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (IIA) suivante :



10

dans laquelle M, X, L et Sv ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2.

15

4) Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique est choisi parmi :

20

- $Ru_4Cl_2[(R) \text{ ou } (S) CH_3COO-Binap]_2 \cdot N(Et)_3$,
 aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino)(R) ou (S)-6,6'-diacétoxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triethylamine,

- $Ru_4Cl_2((Me)_2CHCOO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$, aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino)(R) ou (S)-6,6'-diisobutanoyloxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triethylamine,

25

- $Ru_4Cl_2((CH_3)_3CCOO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$, aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino)(R) ou (S)-6,6'-ditriméthylacétoxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triethylamine,

30

- $Ru_4Cl_2((Me)_2CHCH_2COO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$,

- $Ru_4Cl_2(CH_3COO-Binap)_2 \cdot CO(Me)_2$,

- $Ru_4Br_2(CH_3COO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$,

- $Ru_4Br_2((Me)_2CHCOO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$,

- $Ru_4Br_2((CH_3)_3CCOO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$,

- $Ru_4Br_2((Me)_2CHCH_2COO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$,

- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{CH}_3\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_4\text{H}_9\text{OCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2$.

5) Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (IIB) suivante :



dans laquelle M, X et L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2 et H représente un atome d'hydrogène.

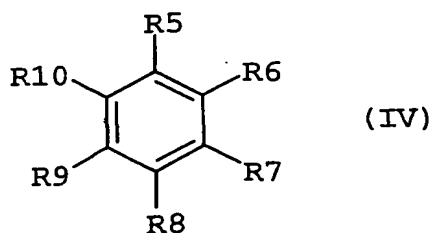
6) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (III) suivante :



dans laquelle,

M, X, L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2;

Ar représente une oléfine telle que l'éthylène, le 1,3-butadiène, le cyclohexadiène, le norbonadiène, le cycloocta-1,5-diène, un pi-allyle, un nitrile tel que l'acetonitrile, un arène de formule (IV) :



où R5, R6, R7, R8, R9 et R10, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁₋₅, un groupement isoalkyle, un groupement tertioalkyle, un groupement alkoxy, lesdits groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes comme O, N et Si ;

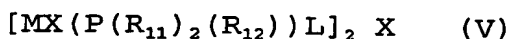
Y représente un anion, tel que ClO₄⁻, BF₄⁻, PF₆⁻ ;

j est un nombre entier égale à 0 ou 1 ;

m est un nombre entier égale à 1, 2 ou 4 ;

n est un nombre entier égale à 1 ou 2.

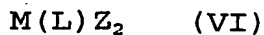
7) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (V) suivante :



dans laquelle

M, X et L ont les mêmes définitions que dans la formule (II) définie à la revendication 2, et R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un phényle ou un phényle substitué par un alkyle, un alkoxy ou un dialkylamino.

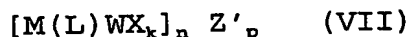
8) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (VI) suivante :



dans laquelle,

M et L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2 et Z représente un groupement acétate de formule R₁₃COO⁻, diacétate de formule ⁻OOOCR₁₃COO⁻, un aminoacetate de formule R₁₃CH(NH₂)COO⁻, où R₁₃ représente un alkyle en C₁₋₄, un halogénoalkyle en C₁₋₄, un phényle substitué ou non.

9) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (VII) suivante :



dans laquelle :

M, L et X ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2;

W représente du zinc, de l'aluminium, du titane ou de l'étain ;

Z' représente :

- soit un groupement acétate de formule $R_{14}COO^-$ où R_{14} représente un alkyle en C_{1-4} , un halogénoalkyle C_{1-4} , un phenyle substitué ou non, et dans ce cas $n=1$ et $p=2$, et lorsque W est Zn alors $k=2$, lorsque W est Al alors $k=3$, et lorsque W est Ti ou Sn alors $k=4$,

- soit une amine tertiaire, comme la triéthylamine, et dans ce cas $n=2$ et $p=1$, et lorsque W est Zn alors $k=4$, lorsque W est Al alors $k=5$ et lorsque W est Ti ou Sn alors $k=6$.

10) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (VIII) suivante :



dans laquelle H représente un atome d'hydrogène, M et L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2;

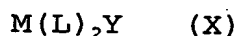
Y représente un anion, tel que ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- .

11) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (IX) suivante :



dans laquelle M et L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2 et Y représente un anion, tel que ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- .

5 12) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (X) suivante :



10 dans laquelle M et L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2 et Y représente un anion, tel que ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- .

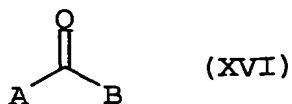
13) Un complexe diphosphino-métallique de formules (II), (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) ou (X), définies à l'une des revendications 2 à 12.

15 14) Utilisation d'un complexe diphosphino-métallique selon la revendication 13 comme catalyseur dans un procédé de catalyse asymétrique.

20 15) Utilisation selon la revendication 14, caractérisé en ce que le procédé de catalyse asymétrique est un procédé d'isomérisation asymétrique.

25 16) Utilisation selon la revendication 14, caractérisé en ce que le procédé de catalyse asymétrique est un procédé d'hydrogénation asymétrique.

30 17) Utilisation d'un complexe diphosphino-métallique selon la revendication 13 comme catalyseur dans un procédé d'hydrogénation asymétrique de composés insaturés porteurs de groupements fonctionnels de formule (XVI) suivante :



dans laquelle :

A et B, sont différents et choisis parmi un groupement alkyle en C_{1-5} , un groupement aryle, un groupement hydroxycarbonyle en C_{1-7} , un groupement alkoxycarbonyle en C_{1-7} , un groupement aryloxycarbonyle en C_{1-10} , un groupement alogenoalkyle en C_{1-7} , un groupement hétéroaryle, un groupement cycloalkyle saturé ou non, Lesdits groupements Alkyle, aryle, cycloalkyle comprenant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène comme le chlore, le fluor, le brome, un groupe $-NO_2$, un alkyl en C_{1-5} , un alkoxy en C_{1-5} , un cycloalkyle en C_{1-7} fusionné ou non, un groupe aryle, fusionné ou non, éventuellement substitué par un halogène, un alkyl en C_{1-5} , un alkoxy en C_{1-5} , lesdits groupements alkyle, cycloalkyl, aryl comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N ou Si,

Ou encore A et B forment ensemble un groupement alkyle substituée en C_{2-6} , un groupement cycloalkyle en C_{3-9} saturé ou non, un groupement aryle en C_{5-10} , lesdits groupements étant éventuellement substitués par un alkyle en C_{1-5} , un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C_{1-5} , un amino tel que NH_2 , NHR_4 , $N(R_4)_2$, un sulfino, un sulfonyle, où R_4 représente un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si ;

Q représente un oxygène, un groupe $-NR_{16}$, $-NOR_{16}$ ou $-C(R_{16})_2$, où R_{16} est choisi parmi un alkyl en C_{1-5} , un groupement aryl, un groupement hétéroaryle substitué par un alkyle en C_{1-4} .

18) Procédé d'hydrogénation asymétrique d'un composé de formule (XVI) définie dans la revendication 17, caractérisée en ce qu'il comprend le traitement dudit composé de formule (XVI), dans un solvant approprié, en présence d'un complexe selon la revendication 13, en tant que catalyseur.

19) Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que les conditions opératoires sont les suivantes :

- Une température comprise entre 0 et +150 °C.
- Une pression d'hydrogène entre 1 et 100 bars.
- Une quantité de catalyseur par rapport à la quantité de composé de formule (XVI) comprise entre 1/50000 et 1/10, de préférence comprise 10/10000 et 1/10, tout préférentiellement 10/100 et 1/10.

20) Procédé selon l'une des revendications 19 ou 18, caractérisé en ce que la durée d'hydrogénation est supérieure ou égale à 1 heure.

21) Procédé selon l'une des revendications 18 à 20, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (XVI) dans le solvant est comprise entre 0,1 et 2 moles/litre.

Application No
PCT/FR 01/02550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07F9/50 C07F15/00 B01J31/24 C07B53/00 //C07M7:00

B. FIELDS SEARCHED

IPC 7 C07F B01J C07B

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Relevant to claim No.
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	
A	EP 1 002 801 A (SOLVIAS AG) 24 May 2000 (2000-05-24) the whole document ---	1-21
A	EP 0 647 648 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 12 April 1995 (1995-04-12) the whole document ---	1-21
A	WO 93 15090 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 August 1993 (1993-08-05) cited in the application the whole document ---	1-21
A	WO 93 15089 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 August 1993 (1993-08-05) the whole document ---	1-21

	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

*& document member of the same patent family

19 December 2001

03/01/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer _____

Beslier, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 01/02550

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 01 21625 A (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION) 29 March 2001 (2001-03-29) * revendication 1; revendication 18: ligands de formules L8, L22, L24 et L32; revendications 19, 25 29 *	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/FR 01/02550

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1002801	A	24-05-2000	EP 1002801 A1 JP 2000154156 A US 6281390 B1	24-05-2000 06-06-2000 28-08-2001
EP 647648	A	12-04-1995	AT 177427 T DE 59407903 D1 DK 647648 T3 EP 0647648 A1 ES 2130321 T3 JP 7149777 A US 5516944 A	15-03-1999 15-04-1999 27-09-1999 12-04-1995 01-07-1999 13-06-1995 14-05-1996
WO 9315090	A	05-08-1993	AT 179981 T AT 179176 T WO 9315090 A1 WO 9315091 A1 CN 1079960 A ,B DE 59309523 D1 DE 59309570 D1 DK 583433 T3 DK 579797 T3 EP 0553778 A1 EP 0583433 A1 EP 0579797 A1 ES 2132215 T3 ES 2131575 T3 JP 6016634 A JP 6506475 T JP 6506485 T US 5457219 A US 5430191 A US 5514805 A AT 142191 T DE 59303616 D1 DK 565975 T3 EP 0565975 A2 ES 2091509 T3 JP 6025035 A US 5600015 A AT 203242 T DE 59310189 D1 DK 570764 T3 EP 0570764 A2 JP 6032780 A US 5750690 A AT 185346 T DE 59309812 D1 DK 574783 T3 EP 0574783 A2 ES 2138605 T3 JP 2788841 B2 JP 6065240 A US 5374727 A	15-05-1999 15-05-1999 05-08-1993 05-08-1993 29-12-1993 27-05-1999 17-06-1999 01-11-1999 25-10-1999 04-08-1993 23-02-1994 26-01-1994 16-08-1999 01-08-1999 25-01-1994 21-07-1994 21-07-1994 10-10-1995 04-07-1995 07-05-1996 15-09-1996 10-10-1996 14-10-1996 20-10-1993 01-11-1996 01-02-1994 04-02-1997 15-08-2001 23-08-2001 05-11-2001 24-11-1993 08-02-1994 12-05-1998 15-10-1999 11-11-1999 13-03-2000 22-12-1993 16-01-2000 20-08-1998 08-03-1994 20-12-1994
WO 9315089	A	05-08-1993	AT 165361 T WO 9315089 A1 DE 59308424 D1 DK 582692 T3	15-05-1998 05-08-1993 28-05-1998 25-01-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

al Application No

PCT/FR 01/02550

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9315089	A		EP 0582692 A1	16-02-1994
			ES 2116435 T3	16-07-1998
			JP 6506484 T	21-07-1994
			US 5508438 A	16-04-1996
WO 0121625	A	29-03-2001	AU 7590600 A	24-04-2001
			WO 0121625 A1	29-03-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 D. le Internationale No
 PCT/FR 01/02550

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07F9/50 C07F15/00 B01J31/24 C07B53/00 //C07M7:00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07F B01J C07B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 1 002 801 A (SOLVIAS AG) 24 mai 2000 (2000-05-24) le document en entier	1-21
A	EP 0 647 648 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 12 avril 1995 (1995-04-12) le document en entier	1-21
A	WO 93 15090 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 août 1993 (1993-08-05) cité dans la demande le document en entier	1-21
A	WO 93 15089 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 août 1993 (1993-08-05) le document en entier	1-21
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 décembre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/01/2002

 Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Beslier, L

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

internationale No
PCT/FR 01/02550

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
E	<p>WO 01 21625 A (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION) 29 mars 2001 (2001-03-29) * revendication 1; revendication 18: ligands de formules L8, L22, L24 et L32; revendications 19, 25 29 *</p>	1-21

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C Internationale No
PCT/FR 01/02550

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1002801	A	24-05-2000	EP 1002801 A1	24-05-2000
			JP 2000154156 A	06-06-2000
			US 6281390 B1	28-08-2001
EP 647648	A	12-04-1995	AT 177427 T	15-03-1999
			DE 59407903 D1	15-04-1999
			DK 647648 T3	27-09-1999
			EP 0647648 A1	12-04-1995
			ES 2130321 T3	01-07-1999
			JP 7149777 A	13-06-1995
			US 5516944 A	14-05-1996
WO 9315090	A	05-08-1993	AT 179981 T	15-05-1999
			AT 179176 T	15-05-1999
			WO 9315090 A1	05-08-1993
			WO 9315091 A1	05-08-1993
			CN 1079960 A , B	29-12-1993
			DE 59309523 D1	27-05-1999
			DE 59309570 D1	17-06-1999
			DK 583433 T3	01-11-1999
			DK 579797 T3	25-10-1999
			EP 0553778 A1	04-08-1993
			EP 0583433 A1	23-02-1994
			EP 0579797 A1	26-01-1994
			ES 2132215 T3	16-08-1999
			ES 2131575 T3	01-08-1999
			JP 6016634 A	25-01-1994
			JP 6506475 T	21-07-1994
			JP 6506485 T	21-07-1994
			US 5457219 A	10-10-1995
			US 5430191 A	04-07-1995
			US 5514805 A	07-05-1996
			AT 142191 T	15-09-1996
			DE 59303616 D1	10-10-1996
			DK 565975 T3	14-10-1996
			EP 0565975 A2	20-10-1993
			ES 2091509 T3	01-11-1996
			JP 6025035 A	01-02-1994
			US 5600015 A	04-02-1997
			AT 203242 T	15-08-2001
			DE 59310189 D1	23-08-2001
			DK 570764 T3	05-11-2001
			EP 0570764 A2	24-11-1993
			JP 6032780 A	08-02-1994
			US 5750690 A	12-05-1998
			AT 185346 T	15-10-1999
			DE 59309812 D1	11-11-1999
			DK 574783 T3	13-03-2000
			EP 0574783 A2	22-12-1993
			ES 2138605 T3	16-01-2000
			JP 2788841 B2	20-08-1998
			JP 6065240 A	08-03-1994
			US 5374727 A	20-12-1994
WO 9315089	A	05-08-1993	AT 165361 T	15-05-1998
			WO 9315089 A1	05-08-1993
			DE 59308424 D1	28-05-1998
			DK 582692 T3	25-01-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No
PCT/FR 01/02550

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9315089 A		EP 0582692 A1 ES 2116435 T3 JP 6506484 T US 5508438 A	16-02-1994 16-07-1998 21-07-1994 16-04-1996
WO 0121625 A	29-03-2001	AU 7590600 A WO 0121625 A1	24-04-2001 29-03-2001

THIS PAGE BLANK (USPTO)